FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1907 N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le samedi 20 juillet 1907, à 1 heure

PAR

René DURAND

Externe des Hôpitaux de Paris

DE LA

SÉROTHÉRAPIE DANS LA VARIOLE

Président : M. ROBIN, *Professeur.*

Juges MM. DEBOVE, *Professeur.*
CORNIL, *Professeur.*
MARION, *Agrégé.*

Le Candidat repondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses part e de l'enseignement médical

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, RUE CASIMIR-DELAVIGNE ET 12, RUE MONSIEUR-LE-PRINCE

(anciennement 36, rue Serpente.)

1907

FACULTÉ DE MEDECINE, DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM
Anatomie	.....
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	HUTINEL.
	BRISSAUD
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	.....
Opérations et appareils	SEGOND.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM.
	DIEULAFOY.
	DEBOVE.
	LANDOUZY.
Maladies des Enfants	GRANCHER.
Clinique de pathol. mentale et des malad. de l'encéphale.	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU
	TERRIER
	BERGER.
	RECLUS.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD.
	.....
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM	MM	MM	MM
AUVRAY.	DESGREZ.	LEGRY.	PROUST.
BALTHAZARD.	DUPRE	LEGUEU.	RENON.
BRANCA	DUVAL.	LEPAGE.	RICHAUD
BEZANÇON	FAURE.	MACAIGNE.	RIEFFEL (chef des travaux anatomiques.)
BRINDEAU.	GOSSET.	MAILLARD.	TEISSIER.
BROCA André	GOUGET	MARION.	THIROLOIX.
CARNOT.	JEANSELME.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
CLAUDE.	LABBE.	MERY.	WALLICH.
CUNEO.	LANGLOIS.	MORESTIN.	
DEMELIN.	LAUNOIS.	POTOCKI.	

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE

A MON PÈRE

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR ROBIN

Membre de l'Académie de médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

AVANT PROPOS

Ayant eu bien des fois l'occasion d'assister à des expériences de M. le docteur Chaumier, à son institut vaccinal du Plessis-les-Tours ; lui ayant souvent entendu exposer ses idées sur l'identité de la variole, de la vaccine et de la clavelée, et sachant qu'il allait entreprendre, à Marseille, où régnait une épidémie de variole, de soigner les malades avec le sérum anticlaveleux, l'idée nous vint de grouper les principaux travaux écrits sur cette question et d'en faire le sujet de notre thèse inaugurale.

Avant d'aborder le sujet de notre étude, nous devons ici remercier tout particulièrement le docteur Ed. Chaumier, de la bienveillance qu'il a toujours eue pour nous et des nombreux documents qu'il eut la bonté de mettre à notre disposition pour parfaire notre travail.

Sur le point de quitter cette faculté, où nous avons pris de si bonnes leçons, qu'il nous soit permis d'adresser nos remerciements à nos maîtres dans les hôpitaux. C'est à eux que nous devons le plus pour l'enseignement pratique qu'ils nous ont donné au lit du malade.

Ayant débuté à l'école de Tours, nous avons été externe de M. le docteur Lapeyre, qui nous fit aimer la chirurgie,

et de M. le docteur Héron, qui nous initia à la pathologie interne.

C'est à Paris, que nous sommes venus terminer nos études. Nous avons été externe chez M. Broca, dont les leçons n'ont pas quitté notre mémoire ; chez M. Darier, où nous avons pu entendre parler souvent de questions de pathologie générale, en même temps que nous étions initié au traitement des maladies de la peau ; chez M. Moizard, qui nous a montré à soigner les enfants et que nous devons tout particulièrement assurer de notre gratitude pour la bienveillance dont il a toujours fait preuve à notre égard.

Nous serions un ingrat si nous oublions de remercier ici notre père qui fut aussi notre premier maître, de tout ce qu'il fit pour nous et si nous ne l'assurions pas de toute notre reconnaissance.

Monsieur le professeur Robin nous fait le très grand honneur de présider cette thèse, nous le prions d'accepter ici nos plus vifs remerciements.

DE LA SEROTHÉRAPIE DANS LA VARIOLE

L'agent de la variole étant encore inconnu, on ne peut le cultiver *in vitro* et par suite, à l'aide de toxines extraites de ces cultures, ou à l'aide de ces cultures elles-mêmes, hyperimmuniser des animaux pour se procurer un sérum capable de guérir la maladie.

On a essayé, sans résultats, le sérum d'hommes guéris de la variole et celui d'animaux variolisés.

On a aussi tenté la sérothérapie avec le sérum d'animaux vaccinés.

En fait, à propos de la variole et à propos de la vaccine, il y a encore, en France du moins, des unicistes et des dualistes.

Les unicistes admettent que variole et vaccine sont une seule et même maladie ayant des caractères différents par suite de leur adaptation à des espèces différentes. La vaccine ne serait, pour les unicistes, qu'une variole atténuée ; ce qui expliquerait l'immunité donnée par la vaccination contre la variole.

La vaccine pour les dualistes — et beaucoup d'auteurs sont encore dualistes, à la suite du professeur Chauveau et

de la fameuse commission Lyonnaise — la vaccine serait une maladie, et la variole une autre. On ne s'explique pas bien, avec les idées pasteuriennes, comment une maladie peut, sans avoir de parenté avec une autre, prévenir de cette dernière.

Il n'y a d'ailleurs pas que la variole et la vaccine qui aient entre elles une certaine parenté. Il existe des varioles animales parmi lesquelles, la clavelée des moutons et la maladie du jeune âge chez les chiens. Pour plusieurs savants, elles seraient non seulement voisines de la variote humaine, mais ne feraient avec elle qu'une seule et même maladie.

Dès l'origine de la vaccine, on a essayé son inoculation contre la clavelée, et bien des fois également on a vanté ses bons résultats, pour prévenir la maladie des chiens.

On a fait plus, on a obtenu du vaccin contre la variole, soit en inoculant directement la clavelée à l'homme soit en la faisant passer préalablement par divers animaux.

Il était donc tout naturel de songer à utiliser contre la variole humaine le sérum d'animaux clavelisés et surtout hyperimmunisés contre la clavelée.

Pour justifier l'emploi du sérum d'animaux vaccinés ou clavelisés, il me faut d'abord prouver l'identité de la vaccine et de la clavelée avec la variole.

Je diviserai ce travail en cinq chapitres :

I. — Identité de la variole et de la vaccine, transformation facile de la variole en vaccine.

II. — Identité de la clavelée et de la vaccine. Transformation facile de la clavelée en vaccine.

III. — Essais de sérumthérapie anti-variolique, avec le sérum d'animaux vaccinés.

IV. — Essais de sérumthérapie anti-variolique, avec le sérum anti-claveleux.

V. — Marche à suivre pour de nouveaux essais à faire, avec un sérum d'animaux hyperimmunisés, à l'aide d'un vaccin dérivant de la variole.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/serotherapiedans0014vari

CHAPITRE PREMIER

Identité de la variole et de la vaccine. Transformation facile de la variole en vaccine (1).

L'idée de l'identité de nature de la variole et de la vaccine date presque de la découverte de cette dernière.

C'est, en effet, en 1801, trois ans après la première publication de Jenner, que Gassner (2) de Gunzburg, après dix tentatives infructueuses, parvint à inoculer la variole à une vache. Le produit obtenu donna sur des enfants de belles pustules vaccinales.

En 1807, Viborg (3), de Copenhague, réussit cette inoculation.

(1) Ce chapitre a été en grande partie rédigé d'après le mémoire communiqué par M. le docteur Edmond Chaumier à l'Académie de médecine, en 1903. — *Transformation de la variole en vaccine.* Tours, 1903.

(2) Cité par Copeman. Pour l'historique, il a été beaucoup emprunté aux travaux de Copeman :

The Milroy Lectures on the natural history of vaccinia. *Brit. med. Journal*, 1898. — Variola and vaccinia, their manifestations and inter-relations in the lower animals, a comparative study. *The Journal of pathology and Bacteriology*, 1894. — Note on the probable relationship of vaccinia to the inoculated form of Small-pox in man. *Brit. Med. Journ.*, 11 mai 1901.

Et au travail de Haccius :

Variolo-vaccine ; Contribution à l'étude des rapports qui existent entre la variole et la vaccine ; réponse à M. le professeur Chauveau. Paris, 1892.

(3) *Journal médical de Strasbourg*, 1807.

En 1825, Numan, à Utrecht, et Von Billing, à Stockholm, inoculèrent des vaches avec succès.

Mac Michael, en Egypte, en 1828 ; Sonderland, de Barmen, en 1830 : Mac Phail, de Baltimore, en 1832 : Thiele, à Kasan ; Martin, à Attleborough : Mac Pherson, aux Indes, en 1836 ; Reiter, de Munich ; Ceely, d'Aylesburg, en 1839 : Badcock, à Brighton, en 1840 ; Adam et Putmann, de Boston, en 1852, réussirent également la transformation de la variole en vaccine.

En 1866, Depaul annonçait à l'Académie de médecine que le docteur Vy, d'Elbeuf, avait obtenu sur une génisse, de belles pustules vaccinales en lui inoculant la variole et qu'une semblable pustule s'était développée chez un agneau.

Cette dernière avait servi à inoculer un enfant qui eut du vaccin et non de la variole.

A l'étranger, les expériences se multiplièrent. Short dans l'Inde, en 1868 ; Senfft, à Wiesbaden, en 1871 ; Voigt, à Hambourg, en 1881 ; Simpson, en Angleterre, en 1865, et à Calcutta, en 1892 ; Fischer (1), à Carlsruhe, en 1886 et en 1890 ; King, à Madras, en 1889 ; Eternod et Haccius (2), à Genève, en 1890-1891 ; Hime à Bradford ; Klein, à Londres ; Copeman, à Londres, en 1892, obtinrent de superbes et indéniables résultats.

(1) Fischer. Ueber variola ùnd vaccine ùnd züchtùng des variola-vaccine lymph. *Münch. Med. Wochensch*, 28 oct. 1890 et : De la transformation de la variole en vaccine. *Semaine médicale*, 28 sept. 1892.

(2) Haccius et Eternod. Recherches concernant la variolo vaccine. *Semaine médicale,* 31 décembre 1090.

Aussi partout, sauf en France, croit-on à la transformation de la variole en vaccine par le passage sur la vache.

Quelques expériences assez récentes furent cependant tentées en France. Elles sont dues à Berthet, de Lyon, en 1883 ; Ducamp et Pourquier (1), à Montpellier, en 1893 ; Juhel-Renoy et Dupuy (2), à Aubervilliers, en 1894 ; Ausset et Barret, à Limoges, en 1894 ; Layet et Le Dantec (3), à Bordeaux, en 1893 et 1894. Celles de Lyon, de Montpellier, d'Aubervilliers et de Limoges parurent confirmer les conclusions de la commission lyonnaise ; celles de Bordeaux, au contraire, semblèrent en faveur d'un virus unique.

Cependant, bien qu'ayant obtenu de belles pustules, semblables à des pustules vaccinales, Layet et Le Dantec n'osèrent pas inoculer à l'homme le virus puisé sur la vache et ne tirèrent aucune conclusion (4).

Lorsqu'on parcourt les principaux travaux sur le variolo-vaccin, une particularité frappe : la difficulté qu'ont eue la plupart des expérimentateurs pour obtenir des résultats positifs.

Beaucoup d'inoculations ne produisent pas de résultats, et dans les cas heureux, une ou deux pustules, le plus

(1) *Semaine médicale*, 1893, N° 60 et : La vaccine et la variole, leur différenciation expérimentale. *Presse médicale*, 16 juin 1894.

(2) Soc. méd. des hôpitaux, 9 fév. 1894.

(3) Académie de médecine, 3 décembre 1895.

(4) Layet poussa ses expériences, dans un cas, jusqu'à la quatrième génération ; il obtint de très belles pustules : « Est-on en ce moment en présence de pustules vaccinales ? rien n'autorise à l'affirmer. » Consulter à ce sujet : *La variole et la vaccine à Bordeaux* ; *L'œuvre du professeur Layet*, par le docteur A. Mercier, Bordeaux, 1903.

souvent sur le point inoculé, quelquefois en dehors ; voilà ce qu'on note sur toute la ligne.

Mais dès qu'ils eurent obtenu une pustule, les expérimentateurs la transmirent facilement d'animal à animal, augmentant à chaque passage leur récolte de virus et arrivant à en avoir assez pour inoculer un grand nombre d'enfants.

Quelques auteurs inoculèrent à des enfants la première pustule obtenue. Les résultats furent variables. Dans un certain nombre de cas, dès ce premier passage, la transformation avait été complète, on avait affaire à du véritable vaccin ; il ne survenait de pustule qu'aux points inoculés.

D'autres fois, après les premiers passages, il se produisait un certain nombre de pustules secondaires ; on était encore en présence de la variole, atténuée il est vrai, mais pas suffisamment.

La crainte des pustules secondaires fit que la plupart des auteurs n'utilisèrent le virus chez l'homme qu'après un certain nombre de passages.

Le vaccin obtenu par transformation de la variole servit à inoculer un nombre considérable d'enfants et d'adultes sans le moindre accident.

Thiele passa son vaccin sur la vache jusqu'à la soixante-quinzième génération et vaccina plus de trois mille personnes. Plusieurs milliers d'enfants ont été inoculés avec le variolo-vaccin de Badcock.

A Boston et dans les environs, on employa sur une large échelle le vaccin obtenu par Putmann.

Voigt créa avec le variolo-vaccin la semence dont on se

sert encore à l'institut de Hambourg ; Fischer agit de même à Carlsruhe.

Pourquoi les expérimentateurs eurent-ils presque toujours une peine extrême à obtenir des résultats ?

Lorsqu'on a pratiqué un grand nombre de vaccinations de bras à bras, ou un grand nombre de vaccinations animales, on arrive à cette conviction qu'il faut savoir choisir sa semence ; on sait, par exemple, qu'un vaccin trop avancé a moins de chances de prendre qu'un vaccin jeune et à pustules régulières. Il en est de même de la variole, et les grands inoculateurs du XVIII^e^ siècle savaient choisir leur semence.

Donc si on prend du virus variolique à une période trop avancée ; si on prend du pus variolique ; si on prend le virus d'un individu très malade, devant mourir, autant d'une infection surajoutée que de l'infection première, il y a des chances d'avoir un échec, parce que, à une époque avancée, le liquide des pustules aura perdu sa virulence de par l'immunité, complète ou non, acquise par le sujet ; parce que les globules de pus auront détruit les micro-organismes spécifiques, parce que, avec l'infection surajoutée, la lutte aura fait prendre à cette dernière la place prépondérante.

Dans la pustule vaccinale, ce qui a le moins de chances de donner des succès à l'inoculation, c'est le liquide contenu dans cette pustule, la lymphe comme on dit.

Il doit en être de même du liquide variolique. Or, si on se sert d'un liquide peu actif, si on le conserve un certain temps, comme cela est arrivé à beaucoup d'expérimentateurs, rien d'étonnant qu'il y ait eu des insuccès.

Autre chose : l'organisme animal doit être plus ou

moins résistant à une maladie peu habituelle chez lui. Si on veut lui donner cette maladie, il faudra la lui introduire de force, en utilisant une grande quantité de virus, en ouvrant largement les portes.

Or, les expérimentateurs ont fait tout le contraire ; ils n'ont employé qu'une très minime quantité de ce liquide peu vurulent ; la plupart avouent n'avoir eu à leur disposition qu'un très petit nombre de tubes capillaires contenant ce liquide ; et presque tous n'ont ouvert qu'à demi les portes en faisant de simples piqûres sous-épidermiques ou des coupures insignifiantes.

Cela est si vrai que ceux qui, comme Haccius et Eternod, ont fait de larges scarifications, qui ont dénudé la peau à l'aide de papier de verre, ont eu plus de succès et ont réussi du premier coup.

Ce n'est pas seulement à l'espèce bovine qu'on a inoculé la variole ; on a vu que Vy avait inoculé un mouton. Plusieurs auteurs ont inoculé des singes et parmi ces derniers, Copeman. Ce savant expérimentateur pensa que le cow-pox, si fréquent du temps de Jenner, ne devait pas tirer son origine de la variole spontanée, mais bien de la variole inoculée, variole souvent si légère que beaucoup de malades continuaient leur travail. Quoi d'étonnant, en effet, que des inoculés ayant des lésions ulcéreuses et continuant à travailler aient été employés à traire les vaches. Les mains imprégnées du suintement des pustules déchirées par le grattage ont pu facilement inoculer le pis de ces animaux.

Copeman supposant que cette variole transmise d'homme à homme par inoculation, devait se communiquer plus

facilement à la vache que la variole épidémique, et ne pouvant se procurer de la variole provenant d'inoculations humaines, inocula des singes et transporta sur la vache la variole des singes. La variole prend très bien chez le singe ; elle provoque comme chez l'homme une éruption généralisée.

Copeman réussit très bien dans ses tentatives, et la variole recueillie sur le singe prit merveilleusement sur la génisse. Après quelques passages on avait affaire à un vaccin véritable, ne se comportant pas autrement que le vaccin habituel, et avec lequel un nombre considérable d'enfants ont été inoculés.

Notre savant confrère apportait la une preuve nouvelle de la possibilité de la transformation de là variole en vaccine.

Le docteur Edmond Chaumier voulut à son tour apporter des preuves de l'unicité des deux maladies et prouver que la variole de France ne diffère pas de celle des autres pays.

Une épidémie de variole s'étant déclarée à Tours, il recueillit lui-même, sur trois malades, la pulpe variolique, le 14 février, le 3 mars et le 9 mars 1901.

Le 14 février, à l'aide d'une curette, il recueille presque toutes les pustules de Mme S..., atteinte d'une variole légère déjà au sixième jour de l'éruption. Les pustules étaient blanches, un peu flétries ; l'épiderme était comme macéré, mais il n'y avait pas de pus.

Le 3 mars, il curette toutes les pustules de Mme M..., demeurant dans la même maison que Mme S ..., et comme elle, atteinte de variole très bénigne.

Il n'eut qu'une maigre récolte, l'épiderme des pustules sans liquide ni pus. Il s'agissait d'une éruption de quatre jours.

Le 9 mars, il curetta tous les boutons de M. R..., atteint d'une variole de deux jours.

La petite provision de pulpe récoltée fut mise dans de la glycérine en attendant de nouveaux cas qui ne se présentèrent pas. M. Chaumier avait cependant une assez grande provision pour tenter l'expérience et il avait de la variole pure, provenant de malades légèrement atteints, c'est-à-dire sans infections secondaires ; il avait de la variole jeune.

Il conserva cette pulpe jusqu'au 12 juillet. Une partie avait environ quatre mois ; une autre à peu près cinq mois.

Sachant d'une part, la difficulté qu'il y avait à réussir l'inoculation directe sur la vache : se rappelant d'autre part que Jenner prétendait que le cheval avait servi d'intermédiaire entre la variole humaine et le cow-pox, il inocula un âne, pensant, vu la ressemblance du horse-pox et du ass-pox que la variole devait suivre la même marche sur l'âne que sur le cheval.

Sachant également qu'il fallait largement ouvrir la voie au virus et d'autant plus largement que la pulpe variolique était déjà vieille, il fit une plaque de scarifications allant de l'épaule à la cuisse et mesurant environ sept centimètres de haut.

La pulpe fut retirée du flacon et broyée dans un mortier avec très peu de la glycérine dans laquelle elle se trou-

vait. Cette pulpe glycérinée fut répandue en abondance sur la plaque.

Les adversaires de l'idée de transformation de la variole en vaccin prétendent que par suite du manque de précautions, les expériences ayant toujours été faites dans des instituts vaccinaux, et avec des instruments servant à la vaccination, des inoculations fortuites se seront produites et auront fait naître la pustule souvent unique que les expérimentateurs virent se développer.

A cela, les partisans du variolo-vaccin répondent, avec juste raison, qu'un certain nombre d'expériences ont été faites en dehors de tout centre vaccinogène et avec des instruments n'ayant jamais servi aux inoculations vaccinales et que les autres ont été exécutées avec tous les soins désirables pour éviter la contagion.

Tous ceux qui ont fait des inoculations vaccinales sur les animaux, savent que les inoculations de rencontre sont excessivement rares, et que sur un animal vacciné, si une coupure n'a pas été couverte de semence, bien qu'elle soit proche de celle qui a été ensemmencée, aucune pustule ne se produira.

Les expériences eurent lieu au Plessis-les-Tours, dans une salle où antérieurement il n'avait été fait que de rares vaccinations. La salle fut lavée au chlorure de chaux ; la table et les sangles, qui après la précédente vaccination, quelques mois avant, avaient été lavées au sublimé, le furent à nouveau. Les instruments furent bouillis. La curette qui avait curetté les pustules de variole, fut bouillie également, elle n'avait jamais touché à du vaccin.

Le flacon qui contenait la pulpe variolique fut conservé

en dehors de l'établissement vaccinal dans un meuble où n'entrait pas de vaccin.

Toutes les précautions furent donc bien prises.

Et puis, s'il peut, à la grande rigueur, naître quelque doute, lorsque, sur un animal inoculé il ne vient qu'une pustule unique, il ne saurait en être de même lorsque la lésion d'inoculation donne un produit assez abondant pour faire 30 grammes de pulpe glycérinée, comme dans l'expérience actuelle. Les lésions étaient abondantes, confluentes, formant par endroits une véritable nappe.

La récolte eut lieu au bout de huit jours.

Immédiatement après, la pulpe recueillie par le grattage a été mêlée immédiatement d'une petite quantité de glycérine et conservée dans un flacon. Elle n'a été broyée que plus tard. Lors du broyage, on a ajouté de la glycérine de façon que le mélange contienne trois parties de glycérine pour une de pulpe brute. Le mélange remplissait un flacon de 30 grammes.

Ce ne fut que le 5 mai 1902, au bout de neuf mois et demi que le docteur Chaumier inocula cette pulpe d'âne variolisé à une génisse. Cette pulpe avait vieilli, elle avait pu s'atténuer dans sa virulence, et perdre également la plupart des microbes étrangers fournis par la peau de l'âne.

La génisse fut rasée sur le tronc, le docteur Chaumier fit sur le côté droit cent plaques scarifiées, d'environ 6 centimètres de haut sur 4 de large et seulement dix sur le côté gauche, en haut du dos, près de la colonne vertébrale. Il recouvrit toutes ces plaques d'une couche épaisse de pulpe.

La récolte eut lieu le 10 mai, cinq jours après.

La fesse du côté droit ne présente, à peu près, aucune pustule sur les plaques.

Sur chacune des plaques les plus rapprochées de la colonne vertébrale, il y a 2, 3, 4 pustules. Sur les autres, situées au-dessous, il y a un nombre plus ou moins grand de pustules. Sur deux, on en compte une cinquantaine.

Du côté gauche il y a cinq ou six pustules sur chaque plaque.

Les pustules ressemblent à de belles pustules vaccinales; elles sont ombiliquées.

Du côté droit, sous le ventre, où il n'y a pas d'inoculation, et entre les plaques, il y a de nombreuses pustules spontanées, isolées ou groupées.

Du côté gauche, sur toute la surface non inoculée, il y a beaucoup de pustules ressemblant toutes à de très belles pustules vaccinales. Certaines sont beaucoup plus larges que celles obtenues d'ordinaire par la vaccination.

Sur des coupures produites par le rasoir, il y a de nombreuses pustules.

Toutes les pustules sont curettées. On obtient après broyage 75 grammes de pulpe glycérinée.

Le 12, autour de certaines pustules enlevées par le grattage, il s'est formé un nouveau liseré argenté. Il existe des deux côtés de nouvelles pustules groupées ou isolées. Elles ressemblent à de très belles pustules vaccinales.

Le 13, il y a encore quelques pustules nouvelles ; les autres sont plus larges que la veille. Il y en a de très petites. Quelques-unes commencent à sécher, par formation d'une croûte centrale.

Le 14, la croûte centrale grandit ; à quelques pustules, il ne reste qu'un liseré. Sur la lèvre supérieure existe une pustule.

Le 15, toutes les pustules sont sèches. Les croûtes ont une dépression centrale ; elles sont ombiliquées comme les pustules. Les croûtes des très petites pustules venues en dernier lieu sont elles-mêmes ombiliquées.

L'évolution des pustules sur cette génisse mérite quelques réflexions. Si certaines plaques n'ont donné qu'un nombre restreint de pustules ou même pas de pustules du tout (fesse droite) c'est que la semence était déjà vieille et avait perdu en grande partie sa virulence. Peut-être, d'un autre côté, ce vieillissement a-t-il eu pour effet de hâter la transformation complète de la variole en vaccine.

Ce qui est plus remarquable c'est, d'une part, l'énorme quantité de pustules spontanées, venant en poussées successives ; d'autre part, le développement inusité de certaines pustules dépassant de beaucoup la largueur habituelle des pustules vaccinales.

Tous les auteurs ont insisté sur ces deux points. Tous, même ceux qui ont eu une pustule unique, ont vu une pustule énorme ; tous, pendant plusieurs générations, ont eu des pustules surnuméraires.

Le variolo-vaccin ainsi obtenu a été poussé jusqu'au cinquième passage sur l'animal.

Plus de cent mille personnes ont été vaccinées avec ce variolo-vaccin sans qu'il y ait jamais eu le moindre accident.

De tout ce qui précède on peut hardiment conclure que

la vaccine est une transformation de la variole et que cette transformation est facilement obtenue en employant de la pulpe variolique au lieu de lymphe et en répandant largement cette pulpe sur des surfaces largement scarifiées.

Cette transformation est depuis longtemps chose admise en Angleterre et en Allemagne. Dans ce dernier pays, l'état autorise dans ses propres instituts la culture du virus variolique pour servir de vaccin.

Depuis cette époque, divers travaux ont été encore publiés ; nous devons mentionner, d'une façon toute particulière, la thèse de doctorat du docteur C.-B. Moniz Tavarès (1) de Lisbonne, qui a obtenu un très beau succès en inoculant une génisse avec de la pulpe variolique.

Il fit ensuite plusieurs passages et obtint du véritable vaccin.

(1) C.-B. Moniz Tavarès. *Investigaçoès sobre a vaccina.* Lisboa, 9105.

CHAPITRE II

Identité de la clavelée et de la vaccine. Transformation facile de la clavelée en vaccin.

Je crois devoir reproduire au début de ce chapitre une estampe datant du commencement du XIXe siècle, très peu de temps après la découverte de la vaccine. Elle a une importance énorme, surtout avec l'explication qui l'accompagne.

Fig. 1. — LE NEC PLUS ULTRA

Le citoyen MARCHELLI, chirurgien de Gênes, a découvert que l'inoculation de clavelée ou petite vérole des brebis, préservoit plus sûrement et plus doucement de la petite vérole que la vaccine. Les observations sur cette nouvelle découverte paroîtront d'ici à peu de temps et ne manqueront pas d'exiter, parmis les partisans de la vaccine, le scandale que l'introduction de celle-ci exita parmis les inoculateurs, et ceux-ci dans l'ancienne faculté. Tel est le sort de toutes les découvertes. GALILÉE fut condamné par l'inquisition. HARVEY fut traité de visionnaire par ses confrères, et DESCARTES est mort loin de son pays.

Les expériences de Marchelli datent de 1802.

Elles sont rapportées, en quelques mots, par Sacco, qui reprit lui-même l'inoculation de la clavelée à l'homme, et réussit sa transformation en vaccin antivariolique, comme on le verra par ce qui suit, traduction presque littérale du livre de Sacco (1).

En 1802 — (page 144, capitalo IX, del vajuolo pecorino) — eut lieu la communication de Marchelli à la Société d'émulation de Gênes (*Societa di Emulazione di Genova*).

« La clavelée pouvait être substituée au vaccin. Mais trop peu nombreuses étaient ses expériences pour prouver l'inocuité et l'efficacité de son transport à l'homme. Il devait continuer ses recherches et publier les résultats ; mais, comme il me l'a écrit dernièrement, il n'a pu, par suite d'une longue maladie, les poursuivre.

Elles furent donc retardées, ainsi que la publication d'intéressantes observations, qui eussent ouvert la voie à des conséquences de la plus grande importance, et illustré cette branche de la science.

Alors, je publiai les observations que j'avais faites et proposai la vaccination pour délivrer les moutons de la clavelée.

J'en avais vacciné 70 et plus, mais, n'ayant pas eu de clavelée, je n'avais pu me rendre compte s'ils étaient garantis au moyen du vaccin.

En 1804, à Capoue, je rencontrai un homme menant 7 moutons à l'abattoir, atteints de clavelée. On en avait

(1) *Trattato di vaccinazione con osservazioni, sul giavardo e vaiuolo perorina*, del Dottore, Luigi, Sacco, Milano, 1809.

déjà tué 53. Je recueillis quelques tubes des plus belles pustules.

Nel giorno di Natale de la même année, je racontai au docteur Legni mes désirs d'expérimenter.

Il me procura 6 enfants. Je les inoculai et, en même temps, deux autres enfants furent vaccinés avec du vrai vaccin pour comparer. Je partis du pays et laissai l'observation à faire au docteur Legni.

Un mois plus tard, il m'informait de ce qu'il avait observé; à savoir que les inoculés avaient présenté, dans les diverses périodes de la lésion, les mêmes phénomènes que les vaccinés, et qu'il n'avait observé aucune différence.

Il continua à inoculer le même liquide pendant plusieurs années, avec le même succès.

Rentré à Milan, j'inoculai 4 enfants, mais grande fut ma surprise d'avoir un résultat nul. Je dus interrompre mes expériences.

(Legni inocula plus de 300 enfants, en plus de deux ans. Les premières pustules étaient petites, mais très caractéristiques. Parmi les 300 inoculés, 100 le furent à Césaro, où régnait la variole, aucun des inoculés ne la gagnât.)

En octobre 1806, me trouvant dans les Alpes, j'eus le moyen de vérifier mes idées. En beaucoup d'endroits existait une épizootie de clavelée sur les moutons.

Je recommençai mes expériences dans les environs de Montemiscoso.

J'inoculai la clavelée à des moutons et je vis que le cours de la maladie était plus vite, plus doux, comme cela s'observe pour la variole inoculée chez l'homme.

Mais, bien qu'elle soit moins forte, cette maladie inoculée a l'inconvénient d'accroître la contagion et de répandre le mal. Je me déterminai à vacciner les moutons, avec l'intention de faire la contre-inoculation de clavelée.

Le vaccin produisit un effet complet, et la contre-épreuve réussit pareillement, les vaccinés ne prirent pas la clavelée quoique habitant avec les malades.

Je m'assurai donc que l'inoculation de vaccin enlevait au mouton la capacité de gagner la clavelée.

Voyant que l'inoculation de la clavelée au mouton donnait lieu à une maladie à symptômes réguliers, constants et bénins, j'inoculai à trois enfants le virus, pris d'un agneau très peu malade.

Deux autres furent inoculés, sur un bras avec la clavelée, sur l'autre avec du vaccin.

J'eus la satisfaction de retrouver là, la confirmation de ce que m'avait écrit, quelques mois avant, le docteur Legni, de Catholica.

Dès trois premiers inoculés, deux eurent une pustule chacun. Dès deux autres un eut une pustule à chaque bras et l'autre deux, du côté vaccin seulement.

Les lésions étaient tellement semblables, que, si l'on n'avait pas noté de quel côté était la vaccine et la clavetée, on n'aurait pas pu les distinguer.

Peu de jours après le dessèchement, j'inoculai la variole humaine aux deux enfants, chez lesquels la clavelée seule avait été inoculée avec succès, mais il n'y eut aucun effet général ou local.

A Fosdinovo, je fis diverses inoculations (avec la clavelée) entre autres au fils du chancellier Uccelli. J'en fis

d'autres à Barbarasco près de Aulla ou j'inoculai une vache.

A Fosdinovo, je constatai, moi-même, que tous les inoculés eurent la pustule habituelle semblable au vaccin.

Je laissai mes inoculés de Barbarasco, à l'observation du docteur Magnani, chirurgien, à Aulla, qui m'en donna ensuite une exacte relation.

« Relation, que le médecin chirurgien Antonio Magnani envoya à M. le professeur Sacco, de Milan, directeur général de la vaccination, en exécution de son invitation du 9 décembre 1806. »

1° Les 8 et 11 du mois passé de l'année dernière, je me transportai à Barbarasco, pour observer les quatre garçons, inoculés par lui, avec le virus claveleux, que je trouvai noté sur sa liste sous les numéros 13, 14, 15 et 16. Je trouvai que deux seulement avaient pris Gioacchino et Domenico Blandi, les deux frères.

Le premier avait deux belles pustules à chaque bras, le second une seule au bras droit.

Je vis que les pustules, aussi bien de l'un que le l'autre, étaient semblables à celles du vrai vaccin, et entourées d'une auréole rouge. J'observai, en outre, que la sécrétion chez les deux différait de celle de la vraie vaccine en ce qu'elle était d'une couleur jaune.

Je vis cela le huitième jour. Les pustules alors se changeaient en croûtes, également de couleur tendant au jaune.

2° Dans ma première visite, je pris du liquide des pustules, matière séreuse, de couleur jaunâtre et non limpide. J'inoculai avec elle deux autres individus, sur les bras droits.

Je rencontrai, le septième jour, deux pustules à chaque bras, remplies de liquide limpide, et j'observai par la suite que les pustules suivirent la marche ordinaire des pustules de vaccine.

3° Le liquide, pris le septième jour, dans les dernières pustules fut inoculé à trois personnes de la commune de Tendola. Le huitième jour, j'observai que les trois personnes avaient deux pustules à chaque bras. Ces pustules contenaient un liquide limpide et cristallin.

Sur la vache, par lui inoculée en divers points, je retrouvai une seule pustule sur la mamelle.

J'en pris le liquide, de couleur jaunâtre et non limpide, et j'inoculai deux garçons ; le premier eut deux pustules à chaque bras ; le second, une seule au bras gauche. Le virus qui contenait ces pustules était semblable à celui du vrai vaccin.

Avec ce liquide, j'inoculai d'autres personnes et encore d'autres, avec celui de ces dernières, que je visiterai prochainement, espérant qu'ils auront le même sort que les autres vaccinés, sort qui a été et est tout à fait heureux. » (A Aulla, le 29 janvier 1807).

Sacco inocula ensuite, à Lucca, diverses personnes avec le même virus, et, en beaucoup d'endroits, on continua à vacciner avec ce vaccin d'origine claveleuse et toujours avec la même régularité dans la marche et la même constance dans les résultats comme s'il se fût agi de vaccin légitime.

Il faut choisir des pustules intactes et encore il arrive souvent qu'on ne réussit pas, mais même lorsqu'on a

obtenu une seule pustule, le liquide de celle-ci produit sûrement le résultat attendu.

J'ai inoculé à Milan le virus claveleux à divers enfants, avec six piqûres par bras, chez quelques-uns, il y eut une seule pustule, et chez d'autres, rien.

La matière de ces dernières pustules, inoculée, produit généralement un beau résultat.

Pour m'assurer davantage de la valeur préservatrice contre la variole, j'ai voulu répéter l'expérience de contre-épreuve, et chez quatre inoculés de clavelée, j'ai inoculé de la variole que m'envoya le docteur Sabbattini, médecin-chirurgien, très zélé, délégué à la vaccination pour la ville de Bologne, mais chez aucun il ne se produisit d'altération générale ou locale.

Si on inocule au mouton la clavelée, on a, le plus souvent, une éruption générale, mais si on l'inocule après l'avoir fait passer sur l'homme ou sur la vache, on n'a qu'une pustule locale.»

Dans le compte rendu de la *Séance générale de la Société centrale, établie pour l'extinction de la petite vérole en France par la propagation de la vaccine, réunie le 12 juin 1806*, sont mentionnés des essais pratiqués sur les moutons, dans la vue de s'assurer si la vaccine les mettait à l'abri de la clavelée.

Ces essais ne donnèrent pas des résultats absolument probants ; certains expérimentateurs ayant des résultats positifs, d'autres négatifs. Voici du reste cette partie du compte rendu. Je la rapporte textuellement, à cause de son importance.

L'objet important de nos travaux a été l'application de

la vaccine aux moutons, dans la vue de les préserver de la clavelée. Ici les expériences sont nombreuses et fatigantes, les déplacements multipliés, les recherches pénibles, les résultats encore difficiles à apprécier, et si le but est important à toucher, on ne peut se dissimuler que rien n'a été épargné pour l'atteindre.

Le comité va vous présenter les détails qu'il a pu recueillir. Il vous les offre, Messieurs, comme des pierres d'attente, plutôt que comme un édifice solide. Vous jugerez aisément, par cette partie de son rapport, de ce qu'on doit encore espérer des tentatives qu'il se propose de renouveler au printemps, pour asseoir sur des bases fixes une opinion qui doit rendre de si importants services à l'agriculture.

En suivant l'ordre chronologique des recherches faites pour s'assurer si la vaccine peut préserver de la clavelée les bêtes à laine, nous trouvons que M. Rigal, de Gaillac, avait commencé, en l'an IX, des essais qui ne lui ont pas réussi. Nous voyons dans le rapport fait à M. le préfet du département de l'Eure, qu'au commencement de l'an X, M. Masson-Saint-Amand, alors préfet, mit à la disposition du comité médical d'Evreux, six moutons dont la garde fut confiée à M. Deschamps, vétérinaire à Evreux. On les vaccina, on inocula ensuite la clavelée, et l'on constata, ajoute le rapporteur, sans entrer dans aucun détail, que la vaccine était le préservatif du claveau. Ces premiers succès engagèrent M. le préfet de l'Eure à exhorter les cultivateurs de son département à prévenir, par la vaccination, les accidents ruineux dont ils étaient journellement menacés.

M. Rogery, médecin à Saint-Geniès, département de l'Aveyron, vaccina, le 17 messidor an XI, quatre brebis du troupeau de M. Giron, maire de Gaillac. La vaccine resta inerte les trois premiers jours ; le cinquième, les piqûres étaient un peu animées, leurs bords étaient renflés, leur centre déprimé. Le neuvième jour, il recueillit dans ces boutons assez de sérosité laiteuse pour l'inoculer à trois sujets, dont deux, eurent une vaccine vraie, qui fut avec succès inoculée à un enfant, et le troisième n'eut aucun travail, à cause du développement d'une fièvre catarrhale qui survint le lendemain de la vaccination.

Les quatre brebis furent envoyées, peu de temps après la chute des croûtes vaccinales, dans un troupeau claveleux ; elles y restèrent quinze jours sans contracter le claveau, qu'elles gagnèrent enfin après en avoir été inoculées. Trois furent couvertes de pustules ; la quatrième n'eut que cinq à six boutons.

En l'an XII, le comité fut autorisé par M. Chaptal, alors ministre de l'intérieur, à faire dans le troupeau d'expérience de l'école vétérinaire d'Alfort, des inoculations de vaccine sur quelques moutons, dans la vue de connaître et de déterminer, d'une manière précise, la marche de la maladie sur les bêtes à laine, et de pouvoir, en confirmant le résultat obtenu par M. Rogery, décider enfin la question jusqu'alors irrésolue par le comité, savoir, si la vaccine développée sur les moutons, pouvait être reportée sur l'homme. Le succès a répondu à notre attente ; nous avons pu tracer à cette époque les caractères de la vaccine chez les bêtes à laine, et nous assurer qu'elle pouvait augmenter

encore la chaîne des êtres susceptibles de recevoir et transmettre la matière vaccinale vivante pour ainsi dire.

Mais, jusque-là, le comité n'avait point abordé l'importante question de l'effet préservatif contre la clavelée. Un concours de circonstances était nécessaire pour entreprendre et commencer des essais. Il fallait rencontrer, ou des propriétaires, assez amis de la science pour nous confier des moutons, ou des ressources que nous ne pouvions attendre que du gouvernement ; ce double moyen a été mis à notre disposition, et nous avons commencé nos expériences aussitôt que les circonstances favorables que nous attendions nous ont été offertes. Il s'agissait donc de rechercher si, d'après quelques faits, avancés par des médecins, des vétérinaires et des cultivateurs, on pouvait espérer que la vaccine inoculée aux bêtes à laine les préserverait de la clavelée.

L'analogie de cette maladie avec la petite vérole, bien établie par la ressemblance de toutes ses phases, par les phénomènes identiques de leurs contagions, par les inoculations qui en avaient été faites par M. Venel, médecin de Montpellier, répétées il y a vingt ans par notre collègue M. Teissier, et dont les résultats sont consignés dans les *Mémoires de la Société royale de Médecine*, enfin renouvelées dans ces derniers temps par M. Chrétien, médecin à Montpellier, pouvait faire espérer que le préservatif de la petite vérole pouvait bien l'être aussi du claveau. Il était au moins naturel de l'espérer ; et si les recherches auxquelles nous nous sommes livrés n'ont pas encore tout à fait résolu la question, du moins nous ont-elles mis sur la

voie et nous ne pouvons nous refuser à dire que nous avons quelques présomptions flatteuses.

M. Brunard, cultivateur à Sarcelles, instruit que plusieurs tentatives avaient déjà été faites dans l'intention de soustraire les moutons aux ravages de la clavelée, demanda, dans le courant de ventôse dernier, que le comité fît, dans le beau troupeau de race espagnole dont il est propriétaire, à Goussainville, près Gonesse, les expériences qu'il croirait les plus propres à atteindre le but qu'il désirait, le laissant entièrement libre de varier ses essais comme il le jugerait convenable.

Six moutons furent conduits de Goussainville à l'hospice du comité et vaccinés le 3 ventôse an XIII, chacun par six piqûres pratiquées aux ars : les 9, 15 et 20 germinal, M. Husson se transporta à Goussainville, et, assisté de M. Liénard, chirurgien de Gonesse, en vaccina le 9, soixante-cinq, le 15 cinquante-cinq et le 20 cinquante autres : total cent soixante-seize. En général, la période d'inertie a été, chez ces animaux, de la même durée que chez l'homme : l'inflammation a commencé du quatrième au cinquième jour, s'est caractérisée de suite par de la rougeur, de l'élévation et de la dureté aux piqûres. Cet état a duré jusqu'au septième jour, sans que la pustule ait pris, comme chez l'homme, l'aspect argenté, sans offrir la dépression centrale, sans même qu'il ait paru aucun fluide dans les boutons ; enfin, une petite croûte sèche et brune a succédé, le huitième jour, à ces symptômes et est tombée le jour même ou le lendemain.

Il s'agissait d'examiner quel serait le résultat de l'inoculation du claveau sur les moutons qui avaient offert ce tra-

vail en conséquence de l'inoculation de la vaccine. Il fallait donc tenter sur quelques-uns d'entre eux la contre-épreuve par l'inoculation du claveau. M. le Conseiller d'Etat, préfet de police, qui eut la bonté d'aider le comité de tous ses moyens, fit mettre un mouton claveleux à sa disposition. Ce mouton a été conduit à Goussainville, et M. Liénard, chirurgien, dont nous ne pouvons trop louer le zèle, a pris dans ces boutons de la matière qu'il a inoculée, le 8 messidor, à 12 moutons, vaccinés le 30 ventôse et dans le courant de germinal. Plusieurs n'ont éprouvé qu'une légère inflammation à l'endroit des piqûres; trois tumeurs, de la grosseur d'un œuf de pigeon, se sont manifestées aux aisselles de l'un de ces animaux et, au bout de deux jours, elles se sont terminées par résolution. Un bouton de la grosseur d'une noix s'est élevé sur le grasset d'un agneau; il a fourni une matière ichoreuse et s'est ensuite desséché. D'ailleurs, aucun dérangement ne s'est manifesté dans l'exercice des fonctions des animaux soumis à cette contre-épreuve.

Cette première expérience, dans laquelle on avait inoculé la matière claveleuse déjà un peu desséchée, ne parut pas suffisante au comité, qui fut encore secondé, d'une manière très active, par M. le Conseiller d'Etat, préfet de police. Un nouveau mouton claveleux fut mis à sa disposition, et des inoculations furent faites sur d'autres moutons, qui ne contractèrent pas plus la clavelée que ceux qui avaient été soumis à la première expérience.

Pendant que le comité suivait ces expériences à Goussainville, il ne négligeait point d'assister à celles que la Société d'agriculture de Versailles pratiquait d'après le

plan proposé par M. Voisin. Nos commissions les ont exactement suivies et ont confirmé par les rapports qu'ils nous communiquaient dans chaque séance, les aperçus que nous avons eu l'honneur de vous donner sur la marche de la vaccine chez les bêtes à laine, aperçus que le comité a de nouveau observés, dans les essais que Son Excellence l'a mis en état de tenter, et sur lesquels il appellera bientôt votre attention.

Cette expérience de Versailles, conçue dans des vues très sages, et exécutée avec autant de soin et d'activité que de talent par M. Voisin, chirurgien de cette ville, n'a pas eu le même succès que celles de Goussainville. Cent soixante bêtes à laine ont été vaccinées à Versailles ; soixante-deux d'entre elles, sur lesquelles la vaccine paraissait s'être bien développée, ont été clavelisées et ont eu un claveau local très énergiquement développé à la plupart des piqûres. Chez un petit nombre, ce travail local a été accompagné d'une éruption plus ou moins discrète qui n'a pris un caractère véritablement claveleux que sur quelques-unes ; ensuite M. Voisin a mis seize moutons vaccinés dans la même bergerie que d'autres qui avaient le claveau naturel, et que ceux qui, ayant été vaccinés, l'avaient contracté par inoculation. Quatorze sur seize contractèrent la clavelée qui ne fut mortelle pour aucun.

Notre correspondance nous a appris que MM. Buniva, de Turin, Troussel, curé de Chambray et Desparanches, de Blois, avaient inoculé la vaccine à des moutons ; les deux premiers sans avoir fait de contre-épreuve par la clavelisation ; le dernier a mis dans un troupeau claveleux

un mouton qu'il avait vacciné, et sur lequel la maladie s'était développée avec les caractères que nous avons décrits ; il a contracté le claveau. M. Ganneron, propriétaire à Melun, a fait vacciner par M. Chaumontel, ex-professeur à l'école vétérinaire d'Alfort, son troupeau composé de 475 bêtes à laine. Dans le compte qu'il a rendu au comité de cette intéressante expérience, il ne donne aucun détail sur la marche de la vaccine ; il annonce seulement qu'une de ses brebis vaccinée est restée pendant six mois dans une infirmerie de moutons claveleux sans contracter la contagion ; qu'il a inutilement essayé de reporter sur d'autres moutons la matière vaccinale développée sur un animal de la même espèce, et qu'une brebis vaccinée, à laquelle il a inoculé le claveau, a contracté cette maladie, qui s'est développée avec un grand caractère de bénignité. On trouve dans le rapport fait à M. le préfet de la Gironde, que 13 brebis vaccinées par M. Daysson, vétérinaire à la Teste, ont cohabité impunément avec des bêtes attaquées du claveau ; et dans celui fait à M. le préfet du département des Hautes-Alpes, que M. Barety a exposé impunément au claveau un mérinos qu'il avait vacciné.

Enfin, Messieurs, son Excellence a bien voulu mettre à la disposition du comité, 12 agneaux espagnols du troupeau de l'école d'Alfort. Ils ont été conduits à Paris, dans un local particulier ; vaccinés le 12 messidor, par le comité ; inoculés le 10 thermidor suivant de la clavelée ; et après avoir recueilli jour par jour tous les détails de cette intéressante expérience, le comité a pu juger :

1° Que le travail local qui succède à l'inoculation de la

vaccine chez les moutons, se manifeste dès le deuxième ou troisième jour après l'opération ;

2° Qu'il se développe un bouton irrégulier, dont l'aspect ressemble rarement à celui des boutons de vaccine de l'homme, mais qui est cependant quelquefois environné d'une aréole comme celle qui distingue les boutons de cette espèce ;

3° Que, sur les moutons, les boutons contiennent ordinairement un liquide purulent, quelquefois mêlé de sang ou de sérosité, et très rarement un fluide analogue à celui des boutons de vaccine humaine ;

4° Que leur apparition et leur développement ne paraissent accompagnés d'aucun mouvement fébrile, ni d'autre altération sensible dans la santé de l'animal ;

5° Qu'ils se dessèchent du cinquième au dixième jour au plus tard : qu'ils diffèrent donc des boutons vaccins humains par la rapidité de leur marche, à dater du troisième jour, par leur figure irrégulière et par les qualités du liquide qu'ils renferment.

Il restait à examiner si ce travail, développé en conséquence de l'inoculation de la vaccine, était de nature à préserver de la clavelée les mêmes animaux. Deux genres d'expériences étaient nécessaires pour résoudre cette question ; et dans cette circonstance, comme dans celles où le comité a eu besoin d'éclaircir un fait quelconque, rien de ce qui pouvait contribuer à rendre l'épreuve plus concluante n'a été négligé.

M. le Conseiller d'Etat préfet de police a eu, pour la troisième fois, la bonté d'adresser au comité, le 6 messidor, un mouton couvert de pustules claveleuses en suppuration ;

sa face en était tellement chargée, qu'on pouvait dire qu'elle formait une seule croûte. Ce mouton fut enfermé dans la même bergerie que les douze agneaux vaccinés ; il mangea avec eux ; et les commissaires en allant les visiter ont vu plusieurs fois le claveleux endormi au milieu des vaccinés, ayant placé son cou sur celui de ces derniers ou sur leur ventre.

Le 10 thermidor, M. le conseiller d'Etat préfet de police envoya un nouveau mouton atteint d'une clavelée confluente, exhalant une odeur infecte et couvert de pustules totalement suppurées. Ce même jour, on puisa dans les pustules de cet animal de la matière qui fut inoculée par deux piqûres profondes aux parties internes des cuisses des douze agneaux vaccinés. On prit dans cette expérience le soin de charger les lancettes avec le plus de matière claveleuse possible, d'introduire de nouvelles matières dans les piqûres déjà pratiquées, et on laissa les deux moutons dans la cohabitation la plus rapprochée avec les douze inoculés.

Le 11 thermidor, lendemain de l'inoculation, le mouton sur lequel on avait pris la matière qui servait à l'expérience, fut trouvé mort ; il avait succombé à la confluence du claveau.

Ce même jour, on aperçut aux piqûres de deux claverisés une élévation assez marquée, et déjà il s'y était établi un suintement sanieux, qui indiquait un commencement de suppuration. Cinq avaient aux piqûres de la dureté sans écoulement. enfin on n'apercevait aucun travail sur les cinq autres.

Le 12 thermidor, deuxième jour. l'écoulement observé

la veille sur deux moutons, avait augmenté et il s'était manifesté sur trois autres. Deux conservaient de la dureté aux piqûres et on n'apercevait encore aucun travail sur les cinq autres.

Du troisième au cinquième jour, les tumeurs augmentèrent d'une manière sensible ; quelques-unes prirent le volume d'un œuf ; elles était rouges, luisantes, douloureuses, mobiles ; il semblait qu'une glande s'était développée à la place des piqûres : d'autres étaient totalement suppurées, fistuleuses, semblables à un furoncle dont le bourbillon se serait détaché ; d'autres, enfin, plus plates, paraissaient engagées dans la peau et tendaient à prendre une couleur noirâtre. Chez la plus grande partie de ces animaux il y avait de la fièvre et peu d'appétit.

Du cinquième au dixième, les tumeurs se convertirent sur trois, en ulcères gangreneux, recouverts d'abord d'une peau noirâtre et mince, laissant suinter, par les bords, une sanie fétide, bordée de la rougeur violette qui les caractérise. La décoction de kina et l'eau-de-vie camphrée furent employées. La suppuration était bien établie sur deux ; deux avaient encore une tumeur forte sans écoulement et le travail paraissait s'éteindre sur cinq.

Ce travail, qui semblait éteint, s'est ranimé du dixième au quinzième jour et s'est manifesté par des points de suppuration. Un des moutons dont les plaies étaient gangréneuses, mourut. L'ouverture de son cadavre n'offrit aucune espèce d'altération dans les organes essentiels à la vie ; mais la cuisse était profondément atteinte d'une gangrène qui avait changé la couleur des muscles, qui avait abreuvé le tissu cellulaire d'un liquide noirâtre et

horriblement fétide. Les deux autres, également atteints de gangrène, étaient fort malades ; leurs ulcères, moins profonds que ceux du précédent, laissaient plus d'espoir de guérison. Les tumeurs des autres diminuaient de volume ; la suppuration chez quelques-uns était de bonne nature et le travail s'éteignait sur les autres.

Du 25 thermidor au 6 fructridor, tous les symptômes diminuèrent d'intensité ; les escarres gangréneuses se détachèrent et offrirent une plaie vive, dont la suppuration s'arrêta bientôt ; les croûtes se formèrent ; l'appétit revint et le travail était totalement terminé le 10 fructidor, un mois après la contre-épreuve.

Il résulte donc de cette expérience suivie avec le plus grand soin et dans les plus petits détails par le comité :

1° Que douze moutons, vaccinés le 12 messidor, an XIII ont été vingt-quatre jours après soumis à l'insertion de la clavelée par la cohabitation et l'inoculation ;

2° Que l'individu qui a servi à cette inoculation est mort le lendemain de cette opération ;

3° Qu'un autre claveleux a parcouru toutes les phases de sa maladie dans la même étable où étaient les vaccinés ;

4° Que ces derniers ont eu tous un travail local très prononcé, qui, pour l'un s'est terminé par la mort, suite de la gangrène ; que les autres ont eu des tumeurs profondes, suppurations abondantes, comme il arrive quelquefois dans le claveau inoculé ; enfin qu'aucun de ces douze moutons n'a eu d'éruption pendant le mois qu'ils ont été chaque jour visités par les commissaires du comité.

Ce résultat ne nous paraît pas encore assez concluant

pour oser rien prononcer sur la vertu préservative de la vaccine contre le claveau. Quoique nous ayons mis dans notre expérience toute la sévérité possible, nous pensons qu'il serait nécessaire d'en tenter de nouvelles, au printemps prochain, sur un plus grand nombre d'individus, afin de pouvoir asseoir un jugement quelconque sur un fait aussi important. Notre opinion à cet égard est d'autant mieux fondée, qu'il est d'observation, que souvent on voit dans un troupeau composé de sept à huit cents bêtes, deux à trois cents braver la clavelée qui exerce ses ravages sur tous les autres ; or, si ces trois cents ne la contractent pas, quoique vivant dans la contagion, il est évident que des épreuves faites sur douze ne sont pas suffisantes pour résoudre la question. Il est possible, en effet, que ces douze animaux offrent à la contagion la même résistance que les trois cents qui vivent impunément au milieu du claveau ; alors les épreuves auxquelles on les soumet doivent être aussi infructueuses que si on les faisait sur douze bêtes prises parmi les trois cents qui restent intactes. Nous ne craignons pas cependant de regarder cet essai comme encourageant, et, si douze moutons vaccinés résistent à une contagion immédiate et à une inoculation profonde du claveau, il peut encore s'élever quelques présomptions en faveur de ce nouveau procédé, quoique le même résultat n'ait pas eu lieu dans les essais de MM. Voisin, Desparanches et Ganneron. »

Le docteur Borrel, de l'Institut Pasteur, un de ceux qui connaissent le mieux la clavelée en France, a répété les essais du comité de vaccine. Il inocula du vaccin à des moutons clavelisés et de la clavelée à des moutons vacci-

nés, et, toujours, il vit se développer la clavelée chez les vaccinés et la vaccine chez les clavelisés ; il conclut donc à la non-identité des deux maladies.

Le docteur Edmond Chaumier est d'un avis tout différent et il explique parfaitement les résultats contradictoires observés par divers auteurs.

Il a d'abord prouvé l'identité de la vaccine et de la clavelée en transformant cette dernière en vaccine.

Je ne peux mieux faire que de transcrire ici une partie de la note qu'il publie sur ce sujet (1).

« J'inoculai des moutons, afin de récolter sur ces animaux, non pas le liquide contenu dans les pustules, mais de la pulpe claveleuse obtenue par le grattage des pustules.

Avec la pulpe récoltée sur deux moutons, l'un devant le docteur Ribeyro, directeur de l'institut vaccinal de Lima, et avec du claveau liquide de l'Institut Pasteur d'Alger, j'inoculai le même jour, par quatre bandes de scarifications s'étendant de l'épaule à la fesse, une vache, une chèvre et un âne.

Sur la vache, j'observai seulement de l'engorgement ganglionnaire ; sur la chèvre je vis naître deux choses : des petites tumeurs s'etendant à toute l'épaisseur du derme, comme chez le mouton inoculé, et des lésions superficielles très semblables au vaccin ; sur l'âne j'observai seulement ces dernières lésions.

Ja curettai à deux reprises l'âne et la chèvre. Le premier grattage eut lieu après quatre jours.

(1) Note sur la transformation de la clavelée du mouton en vaccin Jennerien. *Communication faite à la Société médicale d'Indre-et-Loire, le 17 juin 1905.* Tours, 1905.

Avec le produit de ce grattage, j'inoculai, quelques jours plus tard, la vache sur laquelle ne s'était montrée aucune pustule ; et aussi des enfants.

Au bout de quelques jours, la vache présentait des pustules en nappe ayant absolument l'aspect de la vaccine.

Ce produit se montra moins virulent pour l'enfant, mais donna néanmoins naissance à des pustules absolument semblables au vaccin le plus normal et qui évoluèrent de la même façon.

Ces pustules furent vues par le docteur Yzambert, de Tours, et par le docteur Jablonski, de Poitiers, qui constata également les lésions des animaux.

Ces animaux furent observés à plusieurs reprises par M. Barnsby, membre de la commission d'inspection des instituts vaccinaux et par M. Jactel, vétérinaire, attaché à l'Institut vaccinal de Tours.

Le produit du deuxième grattage de l'âne et celui du grattage de la vache se montrèrent très virulents pour l'enfant et donnèrent des pustules vaccinales très régulières, de la grandeur des coupures d'inoculation.

Un certain nombre des enfants furent examinés par les docteurs Ferran et Vila, de Barcelone, qui examinèrent aussi les animaux inoculés.

Ce vaccin évolua absolument comme le vaccin normal.

J'ai voulu savoir comment cette pulpe, d'origine claveleuse, se comportait vis-à-vis de sujets déjà vaccinés, et je m'en servis pour des revaccinations.

Là encore le virus se montra en tout semblable au vaccin.

Les sujets vaccinés depuis quelques années seulement,

donnèrent ou bien un résultat nul ou bien des pustules avortées; les sujets vaccinés depuis longtemps donnèrent des pustules normales.

Il me reste à faire des inoculations de contrôle avec un vaccin de génisse très virulent; c'est ce que je compte faire dès que les lésions seront cicatrisées.

Déjà j'ai commencé pour un de mes moutons et j'ai pu faire constater au docteur Roux, directeur de l'Institut Pasteur de Paris, qu'au bout de cinq jours, alors que le vaccin aurait du être très développé il n'y avait aucune trace de pustule.

Je me crois donc dès maintenant autorisé à dire qu'il est relativement facile de transformer la clavelée en vaccine.

Le docteur Edmond Chaumier ajoute en note: « Une soixantaine d'enfants vaccinés ou revaccinés avec le virus d'origine claveleuse, furent inoculés avec du vaccin de génisse très virulent et chez aucun il ne se montra la moindre pustule à la suite de cette reinoculation (3 juillet 1905). »

J'ajouterai que depuis la publication de cette note, le docteur Edmond Chaumier a réussi à inoculer directement la clavelée à l'enfant, comme l'avaient fait Marchelli et Sacco.

Voici donc une chose bien établie, l'identité de la vaccine et de la clavelée ; et comme vaccine et variole ne font qu'un, je peux dire que variole, vaccine et clavelée ne sont qu'une seule maladie ne diffèrant seulement entre elles que par suite de leur adaptation à des espèces différentes.

A la rigueur, je pourrais bien me contenter des résul-

tats probants et inattaquables, des expériences de Marchelli, Sacco et Ed. Chaumier : mais, je tiens à dire, ici, comment ce dernier comprend les faits contradictoires dont j'ai parlé. Lui-même a observé de tels faits, qui ne prouvent rien contre les expériences positives, mais demandent une explication.

Voici d'abord ce qu'il a observé.

Le premier mouton inoculé de clavelée, celui dont il est parlé dans la note, ne présentait au bout de cinq jours aucune trace de pustule aux endroits vaccinés ; mais il avait eu, en dehors du champ vaccinal, une vésicule blanche unique, grosse comme une tête d'épingle et qui n'existait plus au cinquième jour. Cette vésicule avait été prise pour le résultat d'une infection banale faite au moment du rasage de la peau.

Un second mouton, inoculé de clavelée, par des coupures très nombreuses, et qui avait eu des lésions locales très importantes avec un très petit nombre de pustules de généralisation, présenta, à la suite de la vaccination, un certain nombre de pustules vaccinales avortées ; alors que, de même que le précédent animal, il avait été inoculé avec un vaccin très virulent.

Un troisième mouton, inoculé de clavelée depuis plus d'un an, eut, à la suite de la vaccination, une superbe éruption vaccinale.

Un quatrième mouton, inoculé de clavelée depuis quelques mois n'eut pas de pustules vaccinales.

Un mouton ayant eu une injection de vaccin dans les veines, avec seulement deux pustules sur la peau, eut, l'année suivante, à la suite d'une injection sous-cutanée,

assez importante, de clavelée, une tumeur claveleuse locale sans généralisation.

Deux moutons vaccinés l'un avec du vaccin ordinaire l'autre avec du vaccin dérivant de la clavelée subissent plusieurs injections sous-cutanées de clavelée sans résultat.

Il ne faut pas croire qu'en disant « vaccin » on parle d'une substance conférant une immunité indéfinie.

Chez l'homme, l'immunité absolue conférée par le vaccin est souvent de courte durée. Le docteur Ed. Chaumier a obtenu des succès relatifs par la vaccination d'enfants de 20 et 30 mois ayant déjà subi une vaccination positive. Certains sujets se faisant vacciner presque tous les ans, ont à chaque fois un résultat.

A l'île Anjouan (Comores) presque toute la population (plusieurs milliers de personnes) fut vaccinée avec succès, avec du vaccin de l'institut vaccinal de Tours. Parmi ces vaccinés, deux ou trois nègres, prirent la variole, un ou deux mois après la vaccination, variole légère, grâce à une immunité partielle, mais variole quand même (communication orale de M. Lehoux).

On a signalé au docteur Ed. Chaumier un cas de variole hémorragique mortel, survenu en Angleterre, chez une jeune fille vaccinée positivement depuis un mois à peine.

M. Huon, directeur de l'institut vaccinal de Marseille, nous a signalé les deux faits suivants, encore inédits. Une personne vaccinée par lui avec succès prit la variole sept mois plus tard et fut sérieusement malade. Entre la vaccination et l'invasion variolique, elle avait eu la fièvre

typhoïde, qui, avait peut-être contribué à détruire l'immunité créée par le vaccin.

Une autre personne inoculée deux fois sans succès avec un vaccin très virulent, au milieu de l'épidémie actuelle de variole, donc en état d'immunité, perdit en quelques semaines cette immunité à la suite de la grippe et put être vacciné avec succès.

Chez certains animaux, l'immunité produite par le vaccin ne dure que quelques semaines; les lapins et les cobayes par exemple. Chez ces animaux, la durée de l'immunité est en raison directe du degré de la virulence du vaccin employé et du nombre d'inoculations effectuées. (Kelsch, Ed. Chaumier).

Chez le mouton lui-même, l'immunité produite par l'inoculation de la clavelée ne dure pas indéfiniment et, si après un certain temps, on injecte à un mouton déjà inoculé une dose assez forte de virus très virulent, on produit au moins des lésions locales.

Ces mêmes lésions locales s'observaient à l'époque de Jenner, lorsque, après avoir vacciné, on faisait la contre-épreuve par l'inoculation de la variole.

Il résulte de tout ceci, que si la clavelée de donne qu'une immunité relative (ce que montrent les expériences publiées) ou de courte durée contre la vaccine et que si la vaccine agit de même vis-à-vis de la clavelée, ces phénomènes sont normaux et ne prouvent rien contre l'identité de ces maladies.

CHAPITRE III

Essais de sérumthérapie antivariolique avec le sérum d'animaux vaccinés.

A la suite de la découverte de la sérothérapie, quelques auteurs eurent l'idée de faire servir la méthode nouvelle au traitement de la variole.

Les uns injectèrent à des varioleux du sérum, soit de varioleux guéris, soit de génisses vaccinées sans aucun résultat.

D'autres cherchèrent à s'assurer expérimentalement si le sérum d'animaux vaccinés ou variolisés possédait bien des propriétés immunisantes vis-à-vis de la vaccine, avec l'arrière-pensée, pour certains, de faire utilement servir ces recherches à la sérothérapie de la variole.

Le docteur Auché (1), de Bordeaux, en 1893, injecta de faibles doses de sérum de varioleux guéris, à des malades atteints de la variole, sans aucun résultat.

Le docteur Landman, de Frankfort, en 1893, fit des essais analogues, également sans résultats, et s'adressa alors au sérum de génisse vaccinée dont il injecte de petites doses, sans plus de succès.

(1) Auché. Essais de sérothérapie dans la variole. *Archives cliniques de Bordeaux*, 1893.

Le docteur Mac Elliot, en Amérique, en 1895, injecte aussi lui, sans aucun résultat, de faibles doses de sérum de génisse vaccinée.

Kramer et Robert Boyce (1) injectent à cinq veaux du sérum de veau vacciné, depuis dix ou quatorze jours. La quantité de sérum injecté varie de un demi-litre à deux litres et demi, les animaux furent ensuite vaccinés dans la journée ou le lendemain. Les expérimentateurs n'obtinrent l'immunité que chez un seul veau, qui avait reçu 10 grammes de sérum par kilogramme de son poids.

Landmann (2) injecte à huit enfants le 1/800 de leur poids de sérum de veau vacciné, et à deux autres le 1/800 de leur poids de sérum d'un médecin revacciné quatre mois avant avec succès. Vingt-quatre heures après l'injection, les enfants sont vaccinés. Chez tous, la vaccine se développa normalement et Landmann conclut à l'absence, dans le sérum de sujets vaccinés, de substances immunisantes contre la vaccine.

Beumer et Peiper (3), Hannover (4) tirent les mêmes conclusions de leurs expériences. Tous ces auteurs ont injecté de petites doses de sérum de veau vacciné.

Rembold (5) soumet les veaux à trois ou quatre inocu-

(1) Communication sur la nature de l'immunité vaccinale. Congrès annuel de la Britisch medical association. Newcaste, août 1893.

(2) Landmann. Substances immunisantes du sérum sanguin des varioleux et des vaccinés. *Zeitschrift für hygiène*, XVIII. 1895.

(3) Beumer et Peiper. Zür vaccine Immunität. Compte rendu in *centralbl. f. Bact. u. Parasit.*, XVIII, n° 14-15, p. 469.

(4) Cité par Rembold.

(5) Rembold. *Centralblat f. Bacteriologie u. Parasiten Kunde*, XVIII, n° 4-5, 119.

lations successives de vaccin à une ou plusieurs semaines d'intervalle, avant de recueillir leur sérum qu'il injecte à des doses variant de 1/4.500 à 1/1.200 du poids de l'animal. Il ne produit pas d'effets immunisants certains.

Hlava (1), de Prague, suivant cette dernière méthode, et injectant à des veaux 15 à 30 centimètres cubes de sérum et à des enfants des doses de 3 à 9 centimètres cubes au plus, aurait obtenu un certain degré d'immunité se manifestant par l'insuccès des vaccinations ou l'aspect avorté des pustules.

Risel (2) a injecté à des animaux du sérum de veaux vaccinés. Il s'est servi de la voie sous-cutanée, mais surtout de la voie intrapéritonéale. En injectant de 1/150 à 1/116 du poids du corps, il n'a observé qu'un certain retard de l'éruption vaccinale et un étiolement plus ou moins marqué des pustules.

L'avortement des pustules ne s'est observé que par l'injection sous-cutanée, par inoculations successives de 1/80 du poids du corps.

MM. Ed. Chaumier (de Tours) et Jules Rehns ont essayé sur des chevreaux le sérum d'âne variolisé (3). Une injection de 200 centimètres cubes sous la peau de ces animaux, ce qui représentait environ le trentième de leur poids, n'empêcha pas des pustules vaccinales de se dévelop-

(1) Hlava Jaroslav. Sérum vaccinicum und seine Wirkung. Compte rendu in *Centralbl. f. Bacteriologie u. Parasit,* XVIII, n° 14-15, p. 470.

(2) Risel. De l'immunisation passive contre la vaccine. Congrès des vaccinateurs allemands, 1904.

(3) Comptes rendus des séances de la Société de biologie. Séance du 14 mars 1903. Tome LV, p. 361.

per ; mais les pustules étaient avortées, tandis que sur le chevreau témoin, elles étaient légèrement développées.

M. Béclère avait eu, lui aussi, en 1893, l'idée d'injecter aux varioleux du sérum de génisse vaccinée, dans un but thérapeutique. Mais, avant d'injecter ce sérum à l'homme, il crut « nécessaire d'expérimenter *in anima vili* et de s'assurer si ce sérum possédait, au moins vis-à-vis de la vaccine, des propriétés immunisantes ». C'est alors qu'il entreprit avec MM. Chambon et Ménard toute une série d'expériences.

Déjà, en 1878, M. Maurice Raynaud (1) concluait : « Que des quantités très notables de sang (250 à 500 grammes) peuvent être transfusées d'un animal vaccinifère à un animal non vacciné, sans qu'il se produise ni éruption spécifique, ni immunité ; mais qu'il n'est pas impossible qu'exceptionnellement, soit dans des conditions de virulence extrême, soit avec une très grande quantité de sang, la transfusion produise d'emblée l'immunité chez l'animal recepteur. »

MM. Straus, Chambon et Ménard (2) ayant repris, en 1889, ces expériences, arrivèrent à conférer l'immunité au veau, mais en transfusant des quantités considérables de sang, 4, 5, 6 kilogrammes.

Connaissant ces expériences, et surtout cette quantité de sang transfusé, nécessaire pour donner l'immunité,

(1) De l'infection et de l'immunité vaccinale. *Bulletin de l'Académie de médecine*, 1878, p. 878.

(2) Recherches expérimentales sur la vaccine chez le veau. Société de Biologie, 20 décembre 1890.

c'est en 1893 que MM. Béclère, Chambon et Saint-Yves Ménard entreprirent de « démontrer que le sérum des génisses vaccinées possède des propriétés préventives et thérapeutiques contre la vaccine ».

Dans deux mémoires (1) sur l'immunité vaccinale, ils font connaître le résultat de leurs expériences.

Voici la marche suivie par ces expérimentateurs :

Une génisse est inoculée au flanc et, après qu'elle a présenté une éruption vaccinale et un certain nombre de jours après la fin de la période virulente (de 15 à 46 jours) elle est saignée aseptiquement. Son sérum recueilli sert à injecter une nouvelle génisse, par petites doses plusieurs fois répétées, à intervalles variables. 1.500 à 3.000 centimètres cubes et plus de sérum ont été ainsi injectés sous la peau de diverses génisses.

Une fois injectée, la génisse est vaccinée en même temps que des génisses de contrôle et vaccinée par de nombreuses incisions en quinconce, qui permettront de juger, par l'absence ou le plus ou moins grand nombre de pustules, avortées ou normales, qui se développeront, du pouvoir immunisant plus ou moins grand du sérum injecté. Quand des pustules se sont montrées, la pulpe est recueillie et sert à vacciner de nouvelles génisses ou des enfants pour s'assurer de sa virulence.

MM. Béclère, Chambon et Ménard ont également cherché à renforcer l'action immunisante du sérum de génisse

(1) Béclère, Chambon et Ménard. Etudes sur l'immunité vaccinale et le pouvoir immunisant du sérum de génisse vaccinée. *Annales de l'Institut Pasteur*, n^os^ des 25 janvier 1896 et du 25 décembre 1898.

vaccinée, en faisant chaque jour, pendant vingt jours, des injections sous-cutanées de virus vaccinal. La génisse sacrifiée fournit un sérum qui ne donna pas de différence appréciable au point de vue de l'action immunisante avec le sérum d'une génisse n'ayant pas reçu d'injections sous-cutanées de vaccin.

De l'ensemble de leurs expériences, MM. Béclère, Chambon et Ménard ont tiré les conclusions suivantes :

I. — Le sérum de génisse vaccinée, recueilli hors de la période virulente, de dix à cinquante jours après la vaccination, possède, vis-à-vis de la vaccine inoculée, des propriétés immunisantes.

II. — L'action immunisante du sérum de génisse vaccinée est très rapide. Une injection sous-cutanée, à dose suffisante, de ce sérum, faite immédiatement avant la vaccination par de nombreuses inoculations sous-épidermiques, modifie le développement de l'éruption vaccinale consécutive, au point de la faire presque complètement avorter.

III. — Tout au contraire, l'immunité consécutive à l'introduction du vaccin sous la peau ne se révèle que tardivement. Une injection sous-cutanée de lymphe vaccinale faite immédiatement avant de nombreuses inoculations sous-épidermiques de la même lymphe ne modifie en rien le développement de l'éruption consécutive. Bien plus, une injection sous-cutanée de vaccin peut précéder d'un jour, de deux jours et même de trois jours les inoculations sous-épidermiques, sans manifester encore son pouvoir préventif par un changement dans l'aspect extérieur de l'éruption vaccinale.

IV. — La rapidité de l'action immunisante du sérum de

génisse vaccinée, mise en regard de la tardive immunité qui suit l'inoculation sous-cutanée du vaccin, suffit à démontrer que ce sérum doit ses propriétés immunisantes à des substances solubles et non à la présence, dans sa masse, des microbes (encore inconnus) de la vaccine.

V. — L'immunité consécutive à l'inoculation sous-cutanée du vaccin, lente à apparaître, puisqu'après trois jours elle ne se révèle pas encore, n'atteint que par degré son parfait développement et ne semble complète que dans le cours du huitième jour ; à ce moment, au moins, elle est devenue suffisante pour rendre stériles toutes les nouvelles inoculations faites sous l'épiderme.

VI. — L'immunité consécutive à la vaccination sous-cutanée dans la période de développement graduel du quatrième au huitième jour, se manifeste chez les animaux inoculés sous l'épiderme dans cet intervalle de temps, à l'aide d'incisions nombreuses, par trois signes ;

1° Une partie des inoculations demeure tout à fait stérile ;

2° Une partie donne naissance à des pustules plus ou moins petites, rudimentaires, sèches et avortées. La proportion des inoculations stériles ou presque stériles grandit avec le progrès journalier de l'immunité et permet d'en mesurer, à vue d'œil, le degré croissant ;

3° La virulence de la lymphe des éléments éruptifs pustuleux est plus ou moins atténuée, comme le démontrent les inoculations de ce liquide à des sujets non vaccinés, enfants ou génisses : elle peut avoir perdu de sa virulence au point de n'être plus inoculable.

VII. — Semblablement, l'action immunisante du sérum

de génisse vaccinée, injecté sous la peau d'animaux de même espèce inoculés à l'aide d'incisions nombreuses, se révèle par trois signes :

1° L'insuccès complet de nombre d'inoculations :

2° L'aspect rudimentaire et avorté des éléments éruptifs ;

3° L'atténuation de la virulence du contenu de ces éléments.

VIII. — Le sérum de génisse vaccinée, injecté sous la peau d'un animal de même espèce qu'on inocule aussitôt après, manifeste son pouvoir préventif par des signes d'autant plus accentués qu'il est injecté, en proportion du poids de l'animal, à dose plus élevée. La dose minima, nécessaire à la manifestation des propriétés immunisantes de ce sérum, est relativement considérable.

IX. — Le sérum de génisse vaccinée, injecté sous la peau d'un animal de même espèce, qu'on inocule aussitôt après, à la dose d'un centième du poids de cet animal, lui confère une immunité incomplète, il est vrai, mais suffisante cependant pour rendre stériles le plus grand nombre des inoculations, pour donner aux rares éléments éruptifs qui apparaissent un aspect rudimentaire et avorté, et surtout pour faire perdre toute virulence appréciable au contenu de ces éléments, puisqu'il n'est plus inoculable à des sujets non vaccinés.

X. — L'action immunisante du sérum de génisse vaccinée se révèle encore par trois signes caractéristiques, alors que l'injection sous-cutanée de ce sérum ne précède plus la vaccination, mais la suit à un intervalle de vingt-quatre et même de quarante-huit heures.

Le sérum de génisse vaccinée possède donc vis-à-vis de la vaccine, non seulement un pouvoir préventif, mais encore un pouvoir curateur, d'autant plus faible, il est vrai, que l'intervention thérapeutique survient plus tard après l'inoculation.

XI. — Le pouvoir immunisant du sérum de génisse vaccinée ne paraît pas renforcé d'une façon appréciable, alors que l'animal qui a fourni ce sérum a reçu préalablement sous la peau, pendant quarante deux jours consécutifs, une injection quotidienne de virus vaccinal.

Devant ces conclusions, M. Béclère crut « légitime » de tenter chez les varioleux l'injection d'un « sérum doué, vis-à-vis de la vaccine, de propriétés thérapeutiques ».

Le 10 janvier 1896, il présente à la société médicale des hôpitaux de Paris, une femme, âgée de 29 ans, convalescente de variole. Cette femme a reçu, dans l'espace d'une heure, sous la peau de l'abdomen, le jour de son entrée à l'hôpital, une dose de sérum de génisse vaccinée équivalente à la cinquantième partie de son poids, soit 1.560 centimètres cubes de sérum en trois injections successives.

« Cette femme était au troisième jour de l'éruption, éruption cohérente à la face et aux mains, confluente en quelques points seulement, à la partie interne et supérieure des cuisses, ainsi que sur le bord interne des pieds où les éléments éruptifs se confondent. La plupart des éléments sont encore papulo-vésiculeux ; quelques-uns, déjà pustuleux, indiquent le début de la période de suppuration. La muqueuse de la bouche et du voile du palais présente également de nombreuses vésicules ».

Cette femme a parfaitement et rapidement guéri, sans

autre accident qu'un exanthème morbilliforme survenu neuf jours après l'injection.

M. Béclère a eu l'occasion de traiter ainsi dix-neuf varioleux (1) de tout âge. Il leur injecta des doses de sérum variant du centième au vingtième de leur poids.

Ces doses énormes ont toujours été rapidement absorbées, ne donnant lieu, au voisinage immédiat de la piqûre, qu'à un peu de sensibilité à la pression et à une teinte légèrement rosée de la peau, pendant quarante-huit heures.

En fait d'accidents attribuables à l'action du sérum, M. Béclère a observé seulement l'apparition d'exanthèmes morbilliformes survenant du sixième au dixième jour, parfois accompagné de quelques élevures urticariennes, rarement généralisées, apyrétiques, sans troubles généraux et de courte durée.

De tous les malades ainsi traités, sept ont succombé, douze ont guéri et M. Béclère se demande : « Chez les malades, deux fois plus nombreux qui ont guéri, le sérum de génisse vaccinée a-t-il contribué à la guérison ? A-t-il modifié les caractères extérieurs de l'éruption ? Ce sont des questions, auxquelles je vous demande la permission de ne pas répondre, avant d'avoir réuni un plus grand nombre d'observations.

« Je m'estimerai heureux, si j'ai réussi à vous convaincre, que l'application au traitement des varioleux, du sérum de génisse vaccinée constitue une médication à la fois rationnelle et inoffensive, et que cette nouvelle méthode,

(1) A. Béclère. Note sur la sérothérapie de la variole. Congrès de Médecine, 3e session. Nancy, 1896.

si imparfaite qu'elle soit encore, autorise cependant quelques espérances. »

D'autres auteurs ont encore essayé ce sérum de génisse vaccinée.

Soulié et Meinard (1) ont traité 9 malades, 8 sont morts, mais ces auteurs n'ont traité que des cas graves. Le sérum avait été recueilli du dixième au douzième jour, et du vingtième au vingt-cinquième jour, après la vaccination. La dose injectée avait été de 150 à 200 grammes pour les enfants et de 1.300 à 1.675 grammes pour les adultes (en une seule séance). Dans un cas, il se forma un abcès à l'endroit de l'injection.

Courmont et Montagard (2) ont traité par le sérum de génisse vaccinée 194 malades ; la mortalité a été de 15,9 p. 100, tandis que chez les non traités elle était de 18,9 p. 100.

Pour les formes graves seules, cette mortalité a été de 35,6 p. 100 chez les non traités et de 25 p. 100 pour les traités.

Les mêmes auteurs ont traité 4 malades par des injections intraveineuses de sérum de génisse variolisée.

Ces malades comprenaient deux formes graves avec deux guérisons et deux formes hémorragiques avec une guérison.

Ces derniers faits tendraient à démontrer, comme Arloing, Calmette et Salimbeni l'ont prouvé pour d'autres sérums, que la voie veineuse est préférable à la voie sous-cutanée.

(1) Soulié et Meinard. Sérothérapie de la variole par le sérum de génisse vaccinée. *Bulletin médical de l'Algérie,* mars 1901, p. 102.

(2) Cité par Soulié et Meinard.

CHAPITRE IV

Essais de sérothérapie antivariolique avec le sérum anticlaveleux de Borrel.

M. Borrel est arrivé à obtenir un sérum de mouton hyperimmunisé contre la clavelée qui lui donne d'excellents résultats pour guérir ou prévenir cette maladie.

Voici la technique qu'il suit (1). Il cherche « à obtenir une pustule énorme d'inoculation claveleuse » et à récolter aseptiquement le claveau.

« Pour cela faire, on choisit de préférence une brebis, on l'attache, étendue sur le dos, et on rase toute la surface ventrale, des aines aux aisselles; puis, avec un injecteur, on inocule sous la peau, au moyen d'une longue canule, 3 à 400 centimètres cubes de liquide virulent tiède (soit 1 centimètre cube de claveau pur récolté au huitième jour, dilué dans 500 centimètres cubes d'eau physiologique). On porte le liquide très loin avec une aiguille, vers le haut et vers le bas, et on fait ainsi une boule d'œdème qui inté-

(1) Borrel. Etude expérimentale de la clavelée. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XVII, février 1903.

resse une très grande surface ; la brebis est laissée couchée sur le dos pendant une heure au moins, jusqu'à résorption complète du liquide ; pendant ce temps, on malaxe la paroi abdominale et on répartit le liquide et le virus sur toute la région abdominale.

« Le lendemain, et malgré toutes les précautions, le mouton a une grosse boule œdémateuse, au point déclive sous l'abdomen, mais cet œdème se résorbe totalement en quarante-huit heures. Après trois jours, la paroi abdominale paraît normale, il n'y a aucune réaction. On remarque à la fin du quatrième jour un épaississement de la peau et une infiltration sous-cutanée qui se développe rapidement; c'est la pustule qui commence, et la surface cutanée devient chaude et rouge. Au sixième jour, toute la région abdominale est tendue, épaissie, infiltrée ; la pustule d'inoculation, énorme, se développe : elle a 800 centimètres carrés de surface. Au septième, huitième jour, elle fait saillie considérable, il n'y a aucun intérêt à attendre plus longtemps ; on doit, à ce moment, procéder à la récolte du virus.

« L'animal est sacrifié par piqûre du bulbe et attaché sur le dos. Avec un thermo-cautère, on circonscrit les limites de la pustule par une large bande circulaire de peau brûlée. La peau est disséquée aussi près que possible des couches malpighiennes, raclée par la face profonde ; le claveau coule en abondance, il est aspiré à la pipette, tout le tissu œdématié est enlevé aseptiquement, une seule pustule donne 6 à 700 grammes de tissu claveleux.

« Le tout est broyé dans un appareil que j'ai déjà décrit dans les comptes rendus de la Société de biologie ; ce

broyeur de laboratoire, à grande vitessse, exprime le liquide, déchire et réduit en pulpe très fine tout le tissu virulent, qui est mis en suspension dans de l'eau physiologique stérile.

« Une seule pustule peut fournir 2 litres de dilution claveleuse, et le virus ainsi récolté est très actif. »

Ce virus sert à hyperimmuniser des moutons guéris d'une clavelée grave, afin d'obtenir un sérum doué de propriétés curatives et préventives contre la clavelée.

« Le virus destiné à l'inoculation de ces moutons hyperimmunisés est récolté par la méthode déjà indiquée ci-dessus :

« Un mouton virus suffit pour l'inoculation de 12 moutons sérum. Après 5 ou 6 inoculations de 300 centimètres cubes de claveau, le mouton peut être saigné, son sérum est utilisable.

« Les saignées sont faites 8 jours et 12 jours après l'inoculation virulente ; chaque mois 2 inoculations virulentes sont faites. Le schéma de la vaccination peut être établi ainsi :

« Mouton ayant résisté à clavelée grave et guéri :

« 15 Juillet. Première inoculation, 200 centimètres cubes claveau. Œdème considérable 2 jours après l'inoculation, résorbé en 8 jours ou 10 jours.

« 10 Juillet. Deuxième inoculation ; 200 centimètres cubes claveau. Œdème encore notable 2 jours après inoculation, résorbé en 6 ou 8 jours

« 15 Août. Troisième inoculation, 300 centimètres cubes claveau. Œdème peu développé, résorbé rapidement.

« 30 Août. Quatrième inoculation, 300 centimètres cubes claveau. Pas d'œdème.

« 15 Septembre. Cinquième inoculation, 300 centimètres cubes claveau. Pas d'œdème.

« Saignée le 22 septembre, à 500 centimètres cubes.

« Saignée le 27 septembre, à 300 centimètres cubes.

« 30 Septembre. Sixième inoculation, 300 centimètres cubes claveau. Pas d'œdème ou peu d'œdème.

« Saignée le 7 octobre, à 500 centimètres cubes.

« Saignée le 9 octobre, à 300 centimètres cubes.

Et ainsi de suite.

« Les moutons bien nourris, assez gros, supportent facilement ce régime.

« On évite les abcès si les manipulations sont bien faites.

« Les saignées se font très facilement à la jugulaire ; la région étant rasée, l'hémostase faite, on aspire le sang dans un flacon, fermé par un bouchon à deux trous ; dans l'un passe un tube d'aspiration, dans l'autre un tube à effilure recourbée qui pénètre directement dans la jugulaire à travers la peau, brûlée légèrement par une pointe de feu, au niveau du trajet de la veine.

« Un mouton peut facilement fournir 1 lit[illegible] de sérum par mois. »

Ce sérum de moutons hyperimmunisés employé par M. Borrel, s'est montré très actif, dans des troupeaux où sévissait la clavelée, pour couper court à l'évolution de cette maladie.

Aussi l'identité de la clavelée et de la variole, étant établie, le docteur Edmond Chaumier pensa qu'il serait

utile de voir si le sérum anticlaveleux aurait une action contre la variole.

M. Ducloux, directeur du service de l'élevage de la principauté de Tunis, a bien voulu lui fournir le sérum anticlaveleux préparé d'après la méthode de M. Borrel,

Dix litres de ce sérum ont été utilisés sur des varioleux, dans le servise du professeur Alezais, à l'hôpital de la Conception, à Marseille, qui a bien voulu se charger des expériences.

Les résultats absolument nuls, qui ont été obtenus, montrent que le sérum anticlaveleux actuellement préparé n'est pas assez antivirulent pour donner des succès dans des varioles graves et étant déjà assez avancées.

Peut-être faudrait-il faire des injections — ce qui est impossible la plupart du temps, surtout à l'hôpital — dans la période prééruptive.

Peut-être aussi, pourrait-on arriver à hyperimmuniser davantage les animaux et arriver à obtenir un sérum plus actif.

Voici le résumé très succinct de quelques observations ; on remarquera que le liquide a été injecté à hautes doses, bien moins considérables cependant que celles faites avec le sérum d'animaux vaccinés.

Observation I. — Femme de 36 ans, vaccinée, entre au troisième jour de l'éruption. Variole cohérente. Elle reçoit trois cent soixante-quinze centimètres cubes de sérum en trois jours. Décès par variole hémorragique secondaire.

Observation II. — Femme de 31 ans, vaccinée, variole

hémorragique primitive. Elle reçoit trois cent vingt-cinq centimètres cubes de sérum en trois jours. Décès.

Observation III. — Femme de 30 ans, vaccinée. Elle reçoit quatre cent vingt-cinq centimètres cubes en trois jours. Les injections sont commencées au deuxième jour de l'éruption. Variole cohérente au début. Décès par variole hémorragique secondaire.

Observation IV. — Enfant de 2 ans, jamais vacciné ; il reçoit cent quatre-vingt centimètres cubes en trois jours. Les injections sont commencées le cinquième jour. Variole confluente ; pas de modifications. Décès par broncho-pneumonie.

Observation V. — Femme de 25 ans. Injections commencées le deuxième jour de l'éruption. Cette femme avait accouché normalement la veille. Elle reçoit six cents centimètres cubes en quatre jours. Variole discrète au début, tendance à devenir ecchymotique.

Observation VI. — Femme de 23 ans, jamais vaccinée, enceinte de sept mois. Elle reçoit sept cents centimètres cubes en cinq jours. Les injections ont été commencées le deuxième jour de l'éruption. Variole discrète. Pas de modifications.

Observation VII. — Femme de 29 ans, vaccinée. Reçoit quatre cent quatre-vingts centimètres cubes de sérum en trois jours. Injections commencées le troisième jour de l'éruption. Variole discrète. Pas de modifications.

Observation VIII. — Homme de 24 ans, vacciné. Il reçoit trois cents centimètres cubes en trois jours. Les injections sont commencées au deuxième jour de l'éruption.

Variole discrète au début. Pas de modifications.

Observation IX. — Enfant de 8 mois, jamais vacciné. Il reçoit quatre-vingt-dix centimètres cubes en deux jours. Injections commencées au troisième jour de l'éruption. Variole cohérente. Décès par broncho-pneumonie.

CHAPITRE V

Marche à suivre pour de nouveaux essais à faire avec du sérum d'animaux hyperimmunisés à l'aide de vaccin dérivant de la variole humaine.

Le sérum d'animaux vaccinés, ou d'animaux hyperimmunisés contre la clavelée ne guérissent pas la variole humaine.

Il n'y a là rien qui puisse nous surprendre. Les animaux préparés pour fournir des sérums thérapeutiques ne sont pas simplement inoculés de la maladie qu'on veut combattre ; ils sont hyperimmunisés contre cette maladie et ne réagissent plus, aux doses les plus élevées de toxines ou de microbes. Il n'en est pas ainsi des animaux simplement vaccinés.

Pour avoir un sérum vraiment actif à petites doses, il faudrait pouvoir leur injecter sous la peau ou dans le milieu sanguin des doses croissantes et très élevées de vaccin très virulent.

Or, les doses un peu élevées de vaccin donnent lieu le plus souvent à des abcès, comme cela est arrivé à M. E. Chaumier, à plusieurs reprises.

J'ai assisté à des expériences poursuivies par M. E.

Chaumier et M. le docteur F. Barneveld, pour obtenir du sérum anticlaveleux.

Des moutons, antérieurement clavelisés et guéris, reçurent sous la peau 200 grammes de claveau préparé le plus aseptiquement possible, mais pour la préparation duquel, contrairement à la technique de M. Borrel, on avait employé la peau claveleuse. Tous ces moutons eurent des abcès volumineux.

La peau, même désinfectée, contient quantité de microbes, staphylocoques blancs et jaunes entre autres et il est très naturel que cette peau broyée — expériences ci-dessus — ou que l'épiderme seul, mélangé de glycérine (pulpe vaccinale) donne lieu à des abcès.

Les animaux préparés en vue du sérum anticlaveleux sont bien hyperimmunisés contre la clavelée. Mais nous avons vu que le mouton ayant eu la clavelée, quoique immunisé contre le vaccin, ne l'est pas entièrement, et que le mouton vacciné n'est pas toujours totalement réfractaire à la clavelée. Il faudrait donc que les animaux préparés pour l'obtention du sérum anticlaveleux soient, de plus, fortement immunisés contre le vaccin.

Comme on peut facilement transformer la variole en vaccin, il vaudrait mieux, cela est certain, employer pour les immunisations un sérum dérivant de la variole.

Mais il y a toujours là la même difficulté ; si on injecte aux animaux la pulpe glycérinée, on craindra toujours la production d'abcès.

M. E. Chaumier croit qu'il y a un moyen d'éviter cette difficulté. La lymphe qui s'écoule lorsqu'on déchire une vésicule vaccinale chez l'enfant aurait toute chance de

pouvoir être injectée sans danger. De pareilles injections ont du reste été faites, mais avec une petite quantité de liquide, par M. le professeur Chauveau.

Chez la génisse, cette lymphe n'existe pas, et ce que l'on appelle de ce nom n'est que du sérum sanguin que l'on fait passer artificiellement à travers la papule vaccinale écorchée. Ce sérum n'a qu'une virulence douteuse (vaccinations de génisse à bras).

Chez certains animaux, le cheval, l'âne entre autres, la lésion vaccinale est une véritable bulle contenant une certaine quantité de liquide. Or, ce liquide, recueilli aseptiquement, pourrait être utilisé pour l'hyperimmunisation dont nous parlons.

Il y aurait bien quelques difficultés. Il faudrait peut-être plusieurs sujets pour fournir la quantité de lymphe nécessaire à une seule injection. De plus, certains ânes suppurent facilement et parfois on se trouverait en présence de bulles remplies de pus.

Ces accidents ne devront pas rebuter, d'autant qu'avec les précautions prises, ils pourront devenir rares.

Voici donc comment nous comprenons, avec M. E. Chaumier, l'hyperimmunisation d'un animal en vue de l'obtention d'un sérum antivariolique.

1° Vaccination d'un cheval par plaques nombreuses ;

2° Aussitôt après la guérison, même avant la chute des croûtes, injection de grandes doses de claveau préparé selon la méthode de Borrel ou de Soulié.

3° En se guidant sur la réaction, injecter tous les huit ou quinze jours tantôt une grande dose de lymphe vacci-

nale récente, d'âne ou de cheval, tantôt une grande dose de claveau.

Continuer ainsi pendant six mois en augmentant les doses.

Si on pouvait se procurer des doses assez fortes de lymphe d'origine variolique, il serait inutile d'injecter du claveau.

Vu : Le Président de la Thèse,
Albert ROBIN.

Vu : le doyen,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

IMPRIMERIE F. DEVERDUN, BUZANÇAIS (INDRE)

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE